

Prevalência de comorbidades e classificação de nível de controle em pacientes com asma grave

Prevalence of comorbidities and classification of control level in patients with severe asthma

Hênderson Fontes de Sousa¹, Ivo Roberto dos Santos Cardoso¹, Lucas Santana Passos¹ e Maria do Rosário da Silva Ramos Costa²

Resumo

Introdução: Há relatos na literatura mostrando associação entre diversas comorbidades e a asma brônquica, sendo que muitas podem ser vistas como causa e/ou consequência uma da outra. **Objetivo:** Conhecer a prevalência das comorbidades dos pacientes com asma grave e fazer a classificação quanto ao controle clínico da asma. **Métodos:** Estudo retrospectivo com pacientes com diagnóstico de asma grave assistidos no Programa de Assistência ao Paciente Asmático do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Utilizou-se a análise descritiva e o teste qui-quadrado. **Resultados:** Foram estudados 109 pacientes com asma grave, dos quais 37 (33,9%) apresentavam asma controlada, 38 (34,9%) não controlada e 34 (31,2%) parcialmente controlada, sendo 76 (69,7%) do sexo feminino, idade média de 52,1 +/- 17 anos. Das comorbidades encontradas em associação à asma grave a rinossinusite foi a mais frequente com 41 (37,6%) além da osteoporose 6 (5,5%), hipertensão arterial sistêmica 20 (18,3%), diabetes mellitus 6 (5,5%) e glaucoma 2 (1,8%). Dos pacientes, 34 (31,2%) não apresentavam comorbidades diagnosticadas, e 75 (68,8%) tinham comorbidades associadas. Observou-se que não houve significância estatística ($p=0,3924$) quando se correlacionou o nível de controle com a presença de comorbidades. **Conclusão:** A doença mais frequente associada à asma grave foi a rinossinusite. A investigação de comorbidades é imperativa na avaliação de pacientes que apresentam asma grave, porém as comorbidades apresentadas não interferiram no controle da doença.

Palavras-chave: Asma grave. Rinossinusite. Comorbidade

Abstract

Introduction: There are studies in the literature showing an association between many comorbidities and asthma. Many of these diseases can be seen as cause and / or consequence of each other. **Objective:** To determine the prevalence of comorbidities of patients with severe asthma and to sort the asthma according to the its clinical control. **Methods:** Retrospective study of patients with severe asthma assisted in the Asthmatic Patient Care Program of the University Hospital, Federal University of Maranhão. We used descriptive analysis and chi-square test. **Results:** 109 patients with severe asthma participated in this study. Of these patients, 37 (33.9%), 38 (34.9%) and 34 (31.2%), had controlled, uncontrolled and partially controlled asthma, respectively. 76 (69.7%) were female with mean age of 52.1 + / -17 years. Regarding the comorbidities associated to severe asthma, rhinosinusitis was the most frequent 41 (37.6%). Osteoporosis accounted for six (5.5%), hypertension with 20 (18.3%), diabetes mellitus with 6 (5.5%), glaucoma with 2 (1.8%). Of all patients, 34 (31.2%) had no diagnosed comorbidity. In most cases 75 (68.8%), at least one these diseases was present. It was also observed that there was not statistical significance ($p = 0.3924$) when we correlated the level of control with presence of comorbidities. **Conclusion:** Rhinosinusitis was the most common disease associated with severe asthma in the study. The investigation of comorbidities is essential in the evaluation of patients with this form of disease; however, the diagnosed diseases didn't interfere with the disease control.

Keywords: Severe asthma. Rhinosinusitis. Comorbidities.

Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aérea inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com o tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.^{1, 2}

A classificação da gravidade tem como principal função a determinação da dose de medicamentos

suficiente para que o paciente atinja o controle no menor prazo possível. Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25% a 30% moderados e 5% a 10% graves. Ressalta-se que embora a proporção de asmáticos graves represente a minoria dos asmáticos ela concorre com a maior parcela na utilização dos recursos de saúde.³ Por exemplo, no Canadá estima-se que estes 10% sejam os responsáveis por 51% dos gastos médicos diretos do tratamento e 54% dos custos totais desembolsados com a doença.⁴

Ao contrário dos pacientes com asma leve e moderada, facilmente controlados com corticóides por inalação e broncodilatadores β_2 -agonistas, aqueles com asma grave constituem um grupo em que a

¹. Alunos graduandos em medicina pela Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

². Médica pneumologista. Docente da UFMA.

Contato: Hênderson Fontes de Sousa. E-mail: hendersonfontes@hotmail.com

doença se manifesta de uma forma de difícil controle, às vezes refratária, apesar de doses máximas da terapêutica empregada por inalação. O National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), na versão de 2007 do Global Initiative for Asthma (WHO, 2007), definem pacientes com asma grave quando apresentam provas de função pulmonar alteradas, fazem uso de corticóides por via oral para manter o controle da doença ou necessitam de doses moderadas de corticóides por inalação, associadas ao uso contínuo de broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de longa duração.

Cerca de 23-49% de pacientes com asma grave desenvolvem persistente limitação ao fluxo aéreo das vias aéreas, apesar do uso apropriado dos medicamentos utilizados e da ausência de outros fatores de risco, como o tabagismo e insultos ambientais.⁵ Fatores de risco potenciais para o declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) na asma incluem, além da hiperresponsividade brônquica, broncoconstrição irreversível e inflamação brônquica eosinofílica refratária. A asma fatal e a asma quase fatal representam a mais grave condição da evolução da asma grave e são responsáveis por alta morbidade e mortalidade.

Aproximadamente 5% dos pacientes asmáticos têm asma grave que não é controlada clinicamente, apesar da prescrição de doses adequadas de corticosteróide inalado e broncodilatador de ação prolongada. Nesses casos, a ocorrência de frequentes exacerbações requer o uso de corticosteróide sistêmico.⁶ Esses pacientes procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais do que os asmáticos moderados.⁷

Atualmente, o governo oferece medicação para asma grave e isso parece ter modificado o padrão de tratamento e compensação desses casos. Contudo, medidas objetivas de resposta ao tratamento de asma grave associadas à portaria 1318 do Governo Federal ainda não foram pesquisadas ou publicadas.⁸ Portanto, conhecer a frequência de casos que mesmo tratados adequadamente permanecem descompensados é importante, assim como estabelecer passos para a investigação da asma de difícil controle.

Muitos fatores podem contribuir para a gravidade dessa doença. Entre eles podemos citar a exposição ocupacional, rinosinusite, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tabagismo, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), fatores sociais, apnéia obstrutiva do sono, embolia pulmonar, fibrose cística, disfunção de cordas vocais, deficiência de α_1 -antitripsina e vasculite de Churg-Strauss, pouca adesão ao tratamento e problemas psicológicos.^{6,9}

Deste modo, pretende-se conhecer as comorbidades associadas aos pacientes com asma grave e PAPA, e classificar esses pacientes quanto ao nível de controle.

Metodologia

Estudo retrospectivo, com abordagem qualitativa realizada por meio de investigação em prontuários de pacientes com asma grave atendidos no Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA) do Hospital Universitário da Universidade

Federal do Maranhão, São Luís-Maranhão. Para composição da amostra, foi selecionado paciente com diagnóstico de asma grave, totalizando 109 pacientes, número este compatível com a prevalência vista na literatura, cujo valor percentual varia de 5% a 10% do total de aproximadamente 1300 pacientes assistidos. Em relação aos critérios de inclusão, adotou-se o diagnóstico clínico de asma grave baseado no IV Consenso Brasileiro no Manejo da Asma¹⁰ e para a classificação de controle da asma foi utilizado a ficha de evolução da última consulta que consta o nível de controle baseado no questionário Aliança de Controle do Tabagismo – ACT.¹¹

A coleta dos dados foi por meio da análise da ficha de primeira consulta com a descrição das comorbidades e investigação nos prontuários. Foi realizada análise descritiva, expressa em porcentagem e média. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram processados e submetidos à análise estatística utilizando-se o *software* 'Epi-Info', versão 3.3.2 e o BioStata 5.0. Para comparar a prevalência das comorbidades com o controle da asma e sexo, foi utilizado teste qui-quadrado. Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário - CEP - HUUFMA, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) com o protocolo número 001807/2010-40.

Resultados

Foram estudados 109 pacientes portadores de asma grave com diagnóstico clínico e funcional de asma brônquica persistente grave segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma.

Quanto à análise referente ao controle da asma, optou-se por classificar em dois grupos: asma controlada e associação de asma parcialmente controlada e não controlada. Adotou-se esse critério por apresentarem semelhanças em suas características.

Os dados referentes às características, mostraram que 76 (69,7%) são do sexo feminino, trinta e quatro pacientes possuíam mais de sessenta anos, sendo três com mais de oitenta (2,75%), com média de aproximadamente 52,1 \pm 17 anos, sendo a menor idade de 17 anos e a maior de 95 anos. A asma grave controlada estava presente em 33,9%, o diagnóstico de asma grave não controlada em 34,9% e parcialmente controlada em 31,2% (mínimo uso de broncodilatador de ação curta e de corticosteróide sistêmico, ausência de visitas ao pronto-socorro). A Rinosinusite foi a comorbidade mais prevalente, com 41 pacientes (37,6%), Osteoporose, 20 pacientes (18,3%), Hipertensão Arterial Sistêmica, 6 pacientes (5,5%), Diabetes Mellitus 2 pacientes (1,8%), Glaucoma, 34 pacientes (31,2%), outras comorbidades, 6 pacientes (5,5%). Na maioria dos casos 75 (68,8%), pelo menos uma dessas doenças estava presente (Tabela 1).

A correlação do nível de controle da asma grave em relação ao sexo, mostrou que os homens apresentaram melhor nível de controle que as mulheres. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,8956$). A maioria dos

Tabela 1. Características dos portadores de asma grave e a prevalência de comorbidades. São Luís. 2011.

Características	n	%
Sexo		
Masculino	33	69,4
Feminino	76	30,6
Faixa etária		
17-27	12	11
28-38	10	9,2
39-49	25	22,9
50-60	29	25,7
61-71	18	18,6
72-82	14	12,9
83-95	02	1,8
Média de 52,1+/-17 anos		
Controle		
Controlados	37	33,9
parcialmente controlados	34	31,2
não controlados	38	34,9
Comorbidades		
Rinossinusite	41	37,6
Osteoporose	06	5,5
HAS	20	18,3
Diabetes	06	5,5
Glaucoma	02	1,8
Sem Comorbidades	34	31
Total	109	100

pacientes (72,2%) com asma grave não controlada ou parcialmente controlada apresentou pelo menos uma comorbidade associada. No grupo com asma grave controlada, encontrou-se 62,2% dos pacientes com comorbidades associada. Porém, não houve significância estatística ($p=0,3924$) quando se correlacionou o nível de controle com a presença de comorbidades (Tabela 2).

Tabela 2. Correlação entre sexo e o nível de controle da asma grave. São Luís. 2011.

	masculino		feminino		p
	n	%	n	%	
Controlados	12	36,4	25	32,9	0.8956
Parcialmente+não controlados	21	63,6	51	67,1	
Total	33	100	76	100	

A correlação entre nível de controle e associação com as comorbidades, também não mostrou significância estatística para rinossinusite ($p=0,880$),

osteoporose ($p=0,8372$), Hipertensão Arterial Sistêmica ($p=0,8800$), Diabetes Mellitus ($p=0,6341$) e Glaucoma ($p=0,2159$) (Tabela 3).

Tabela 3. Correlação entre as Comorbidades e o nível de controle da asma grave. São Luís – MA.

Comorbidades	Controlados		Parcial+não controlados		p
	n	%	n	%	
Rinossinusite	12	32,4	29	40,3	0,8800
Osteoporose	01	02,7	05	6,9	0,8372
HAS	07	18,9	13	18,0	0,8800
DM	01	02,7	05	6,9	0,6341
Glaucoma	02	05,4	-	-	0,2159

Discussão

Neste estudo a maioria dos pacientes teve pelo menos um diagnóstico de comorbidade associado à asma grave. Entre os diagnósticos encontrados a rinossinusite foi a mais prevalente. Embora a maioria dos pacientes tivesse asma não controlada e parcialmente controlada nenhuma comorbidade apresentou diferença significativa entre os pacientes portadores de asma grave controlada e de asma grave não controlada ou parcialmente controlada.

Heaney *et al.*,⁹ em estudo realizado com 73 pacientes com asma grave e de difícil controle encontraram que, 34% dos pacientes tinham outro diagnóstico associado aos sintomas respiratórios como Doença do Refluxo Gastroesofágico (57%), rinossinusite (95%) e comorbidades psiquiátricas (49%). Após tratar essas comorbidades, mais de 50% dos pacientes obtiveram o controle clínico da doença.

O estudo realizado por Araujo¹² com 77 pacientes portadores de asma grave, isolou 47 desses que estavam não controlados e com difícil controle para fazer busca ativa de comorbidades, mostrando ainda outros sintomas respiratórios, incluindo más condições ambientais (34%) e asma relacionada ao trabalho (17%), tabagismo (10%), más condições sociais, pouca adesão ao tratamento (68%), rinossinusite (57%), Doença do Refluxo Gastroesofágico (49%), doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasias, aspergilose, apnéia obstrutiva do sono (2%), Insuficiência Cardíaca Congestiva (2%), embolia pulmonar, fibrose cística, disfunção de cordas vocais, deficiência de alfa-1 antitripsina e vasculite de Churg-Strauss. Todos os pacientes de difícil controle tiveram pelo menos um diagnóstico de comorbidade associado ao difícil controle da doença. E o único fator que apresentou diferença significativa entre os pacientes portadores de asma grave de difícil controle e os portadores de asma grave controlada foi a pouca adesão à medicação prescrita.¹²

A rinossinusite é considerada uma das principais comorbidades associadas a asma. Os resultados deste estudo mostraram que a rinossinusite foi a comorbidade mais prevalente, apresentando similaridade com outros estudos,¹³ inclusive os achados encontrados por Tosca¹⁴ onde observou que a presença de rinossinusite pode variar de 20 a 70% em pacientes asmáticos.

A inter-relação entre vias aéreas superiores e a asma tem sido demonstrada em estudos epidemiológicos que observaram fenômenos como a frequente coexistência entre rinossinusite e asma, além de melhor controle da asma com o tratamento das patologias das vias aéreas superiores.^{13,14} A rinossinusite frequentemente coexiste com a asma grave e se relaciona com a inflamação brônquica,¹⁵ podendo representar fator dificultador para o controle da doença.¹⁶ O tratamento da rinossinusite pode resultar em melhora clínica, funcional e redução da inflamação na asma.¹⁷

Bresciani *et al.*,¹⁸ avaliando a presença de rinossinusite na asma grave e na asma leve, observaram alta prevalência de rinossinusite nos dois grupos, reforçando as evidências de frequente comorbidade na doença. Entretanto, quando compararam os escores de sintomas da rinossinusite e das alterações na tomografia computadorizada de seios da face nos dois, concluíram que na asma grave houve maior escore de sintomas e de alterações tomográficas da rinossinusite que na asma leve, confirmando a relação de gravidade entre rinossinusite e asma.¹⁸

Os resultados deste estudo, mostraram que a maioria (70,7%) dos pacientes com rinossinusite estavam parcialmente controlados ou não controlados, embora não apresente significância estatística ($p=0,880$), concordando com os resultados encontrados por Alves¹⁹ e Araujo¹² onde a presença da rinossinusite não teve significância estatística associada ao nível de controle da asma grave.

Em indivíduos com asma grave, comorbidades são comuns, sendo em algumas a causa da piora da asma e em outras a consequência do tratamento da asma que pode gerar ou intensificar algumas comorbidades preexistentes. O tratamento da asma brônquica se baseia no uso de corticóides tanto inalatórios, quanto sistêmicos. Embora mais de 90% dos pacientes respondam ao uso regular de corticóides inalados, uma pequena proporção constituída por doentes com asma grave, necessita de suplementação oral diária ou em dias alternados nas exacerbações ou mesmo manutenção. Entretanto, esta classe de medicamentos possui efeitos adversos conhecidos e estão presentes em muitos pacientes portadores de asma brônquica.

Quanto aos efeitos adversos sistêmicos, os mais relatados são a interferência no eixo hipófise-suprarrenal, intolerância à glicose, osteoporose, hipertensão arterial, glaucoma, estrias, acne e, em crianças, o retardo no crescimento.^{20,21} Por isso, a importância de conhecer comorbidades associadas a asma grave, pois tais efeitos, podem estar ligados aos medicamentos usados no tratamento da asma.

Em relação a outras comorbidades associadas a asma grave, neste estudo, o glaucoma (1,8%) foi a doença menos associada, concordando, então, em ordem de prevalência, com os estudos realizados por Cumming *et al.*,²² que observaram efeitos oculares numa razão de prevalência 1,9% de catarata para pacientes usando corticóide inalatório com controle para sexo e idade e de 5,5% para pacientes que usaram doses cumulativas durante a vida superiores a 2.000 mcg de beclometasona em um estudo de base populacional e transversal em 370 pacientes.

O glaucoma secundário ocorre como uma complicação de várias condições médicas, como cirurgia ocular, catarata avançada, lesões oculares, uveítes, diabetes ou uso de corticóides tópico, periocular, sistêmico ou nasal.²³ O mecanismo do glaucoma induzido por corticóide não é totalmente entendido, e o tratamento pode ser muito difícil. O tratamento do glaucoma que pode incluir o uso de muitos betabloqueadores pode ser, potencialmente, perigoso para pacientes asmáticos, desencadeando e piorando crises de asma.²⁴ Portanto, a relação de causa e/ou consequência, entre a asma grave e o glaucoma, reforça a importância do conhecimento dessa afecção.

Em ordem crescente de prevalência das comorbidades, encontrou-se Diabetes Mellitus e Osteoporose entre os pacientes que devem ser seguidos com mais rigor e ser orientada quanto a medidas de prevenção, como exercícios, suplementação de cálcio e vitamina D. Já a Hipertensão Arterial Sistólica (HAS) teve uma prevalência significativa podendo estar relacionada a idade dos pacientes que apresentaram uma média alta (52,1 anos). De acordo com a literatura quanto maior a idade do paciente maior é a chance do mesmo apresentar HAS. Estudo realizado por Upton²⁵ mostrou que pacientes com asma grave tinham média de idade mais alta e, consequentemente, maior prevalência de HAS associada.

Este estudo mostrou que entre os investigados a prevalência do sexo e a associação com o nível de controle da asma grave, a maioria era do sexo feminino e apesar dos homens apresentarem melhor nível de controle não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,8956$) entre sexo e controle da asma grave concordando com os resultados encontrados por Araújo.¹²

Conclui-se, que entre os pacientes assistidos a doença mais frequente associada à asma grave foi a rinossinusite. A investigação de comorbidades é imperativa na avaliação de pacientes com a doença, porém as patologias associadas não mostraram interferir no nível de controle.

Referências

1. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*, 1999; 25; 402 (6760 Suppl): B5-11.
2. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med*, 2001;344(5):350-62. Comment in: *N Engl J Med*, 2001; 1; 344(5): 350-62.
3. Global initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. [update Sep 2006; cited 2006 Sep 27]. Bethesda: NHLBI/WHO; 2006. Available from: www.ginasthma.com
4. Moore BD, Weiss KB, Sullivan SD. *Epidemiology and socioeconomic impact of severe asthma*. In: SJ Szefer,

- and DYM Leung Editors. Severe asthma: pathogenesis and management. Marcel Dekker, New York, 1996, 1-34.
5. Bel EH. Severe asthma. *Breathe*, 2006;3:129-39.
 6. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162(6): 2341-51.
 7. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bragues J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*, 1998; 12(6): 1322-6.
 8. Secretaria de Estado de Saúde do Estado do Mato Grosso do Sul (SESEMGs) [Homepage on the Internet]. Campo Grande: Secretario de Estado de Saúde do Estado do Mato Grosso do Sul. [cited 2006 Mar 15]. Portaria 1318 do Ministério da Saúde. Available from: <http://www.saude.ms.gov.br/>
 9. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, *et al.* Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*, 2003; 58(7): 561-6.
 10. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *J Bras Pneumol*, 2006; 32(Supl 7): S447-S474.
 11. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*, 1999; 14(4): 902-7.
 12. Araujo ACS, Ferraz E, Borges MC, Terra Filho J, Vianna EO. Investigation of factors associated with difficult-to-control asthma. *J Bras Pneumol*, 2007; 33(5): 495-501.
 13. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis and other airways disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 103(3 Pt 1): 408-14.
 14. Tosca MA, Riccio AM, Marseglia GL. Nasal endoscopy on asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology. *Clin Exp Allergy*, 2001; 31(4): 609-15.
 15. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruïne FT, van Buchem MA, Sterk PJ, *et al.* Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109(4): 621-6.
 16. Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE, *et al.* Severity assessment in asthma: An evolving concept. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 116(5): 990-5.
 17. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*, 2006; 28(1): 68-74.
 18. Bresciani M, Roches A. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107(1): 73-80.
 19. Alves RSA, Vianna FAF, Pereira CAC. Clinical phenotypes of severe asthma. *J Bras Pneumol*, 2008;34(9):646-653.
 20. Lofdahl CG, Mellstrand T, Svedmyr N. Glucocorticoids and asthma. Studies of resistance and systemic effects of glucocorticoids. *Eur J Respir Dis, Suppl.* 1984; 136: 69-79.
 21. Warner J, Nikolaizik W, Marchant J. *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 83, 220.
 22. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*, 1997; 337(1): 8-14.
 23. Akduman L, Kolker AE, Black DL, Del Priore LV, Kaplan HJ. Treatment of persistent glaucoma secondary to periocular corticosteroids. *Am J Ophthalmol*, 1996; 122(2): 275-7.
 24. Camras CB, Toris CB, Tamesis RR. Efficacy and adverse effects of medications used in the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*, 1999, 15(5): 377-388.
 25. Upton MN, McConnachie A, Mcsharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, *et al.* Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ*, 2000; 321(7253): 88-92.